# INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°45

BUSCA REALIZADA EM 4 DE JUNHO DE 2020

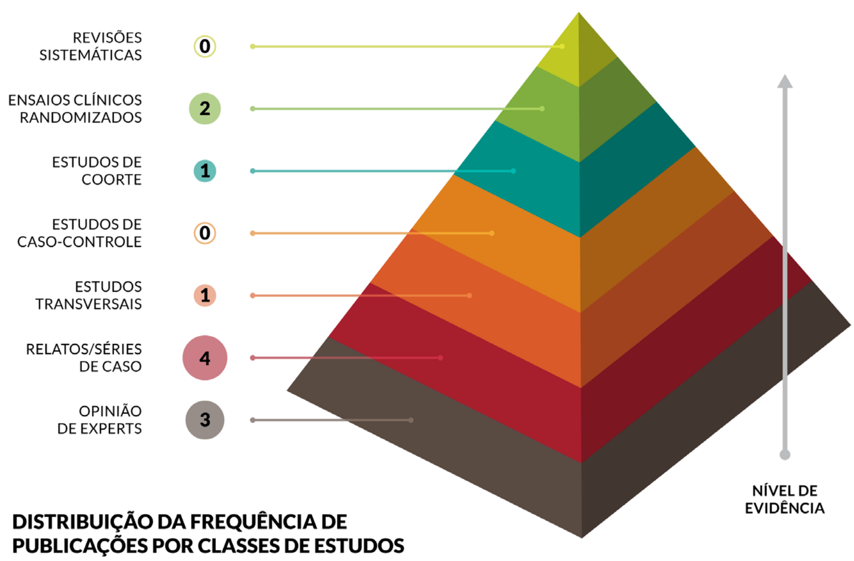
## APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

## FORAM ENCONTRADOS 11 ARTIGOS E 17 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:




**DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS**

# SUMÁRIO

# HIDROXICLOROQUINA

## ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ EUA/CANADÁ

Não se sabe se a hidroxicloroquina (HCQ) pode prevenir a infecção em pessoas que foram expostas ao SARS-CoV-2. Neste sentido, os pesquisadores conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, em que o uso da HCQ foi avaliado como terapia profilática pós-exposição ao vírus. Foram recrutados adultos que tiveram exposição domiciliar ou ocupacional a alguém com COVID-19 confirmada por RT-PCR, a uma distância inferior a 2 metros, por mais de 10 minutos, enquanto não usavam nem máscara facial nem protetor ocular (exposição de alto risco), ou enquanto usavam uma máscara facial mas sem proteção ocular (exposição de risco moderado). O objetivo era intervir antes do período médio de incubação viral de 5 a 6 dias. Dentro de 4 dias após a exposição, os participantes foram designados aleatoriamente (proporção 1:1) para receber placebo (*n* = 407) ou HCQ (1ª dose de 800 mg, seguidos de 600 mg em 6 a 8 h, depois 600 mg/dia, por mais 4 dias) (*n* = 414). O desfecho primário avaliado foi a incidência de COVID-19 confirmada em laboratório ou doença compatível com COVID-19 em 14 dias. No total, foram incluídos nas análises 821 participantes assintomáticos; 66,4 % (545 de 821) eram profissionais de saúde (médicos e enfermeiros). No geral, 87,6 % dos participantes (719 de 821) relataram uma exposição de alto risco a uma pessoa com COVID-19 confirmada. Como resultados, os pesquisadores informaram que a incidência de nova doença compatível com COVID-19 não diferiu significativamente entre os participantes que receberam HCQ (49 de 414 [11,8 %]) e os que receberam placebo (58 de 407 [14,3 %]); a diferença absoluta foi de – 2,4 pontos percentuais (IC95 %: – 7,0 a 2,2; *p* = 0,35). Os efeitos adversos foram mais comuns com a HCQ (*n* = 17) do que com o placebo (*n* = 8) (40,1 % *vs.* 16,8 %), mas nenhuma reação adversa grave foi relatada. Os autores concluíram que, após exposição de alto risco ou risco moderado a pessoas com COVID-19, a HCQ não preveniu novos casos da doença (COVID-19 confirmada, ou doença compatível com os sintomas), quando utilizada como profilaxia pós-exposição, dentro de 4 dias após a exposição. Por fim, os próprios autores reconhecem que, dado o pequeno número de testes de PCR realizados neste estudo, ainda é teoricamente possível que a terapia com HCQ limite a infecção confirmada por SAR-CoV-2. Alertam que a reprodução desses achados em outros estudos em andamento poderia confirmar os resultados.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação do risco de viés da Cochrane, o estudo tem risco de viés moderado a alto. 1) Geração da sequência aleatória: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento, o que caracteriza risco de viés incerto. 2) Ocultação de alocação: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento, portanto risco de viés incerto. 3) Cegamento de participantes e profissionais: autores mencionam que o estudo foi cego para os participantes e para os pesquisadores; embora aberto para os farmacêuticos. Logo, o cegamento foi incompleto e houve alto risco de viés. 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: não há informação sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho, portanto, risco de viés incerto. 5) Desfechos incompletos: Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (risco de viés incerto). 6) Relato de desfecho seletivo: os desfechos previstos no protocolo foram relatados no estudo, portanto, baixo risco de viés. 7) Outras fontes de viés: falta de acesso a testes diagnósticos para todos os participantes, e utilização de uma definição de casos clínicos prováveis de COVID-19, de acordo com o conceito americano, onde o poder preditivo dessa definição de caso é desconhecido na população estudada (mais jovem); não houve confirmação de distribuição de casos de outras infecções virais, de forma igual entre os dois grupos; dados sobre os sintomas foram auto-referidos pelos participantes. Portanto, alto risco de viés.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

# PLASMA CONVALESCENTE

## ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ CHINA

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, aberto e multicêntrico, realizado em sete centros em Wuhan, China. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e os eventos adversos do plasma convalescente para tratamento de pacientes com diagnóstico de COVID-19 em estado grave (desconforto respiratório e/ ou hipoxemia) ou em risco de morte (choque, falência de órgãos ou necessidade de ventilação mecânica). Os pacientes foram randomizados eletronicamente (1:1), além de, estratificados pela gravidade da doença, para um dos grupos: tratamento padrão associado à transfusão de plasma convalescente (4 a 13 mL/ kg de peso) ou grupo controle caracterizado pelo tratamento padrão somente (controle dos sintomas, suporte básico de vida, antivirais, antibacterianos, esteroides, imunoglobulina humana, fitoterápicos chineses). Dos 103 pacientes que foram randomizados (idade média de 70 anos; 60 [58,3 %] do sexo masculino), 101 (98,1 %) completaram o estudo. O desfecho primário (melhora clínica em 28 dias) ocorreu em 51,9 % (27/52) dos participantes que receberam plasma convalescente versus 43,1 % (22/51) no grupo controle (diferença: 8,8 % [IC 95 %,-10,4 % a 28,0 %]; razão de risco [HR], 1,40 [IC 95 %, 0,79 – 2,49]; $p$ = 0,26). Entre aqueles com doença grave, o desfecho primário ocorreu em 91,3 % (21/23) do grupo plasma convalescente versus 68,2 % (15/22) do grupo controle (HR, 2,15 [IC 95 %, 1,07 – 4,32]; $p$ = 0,03); naqueles com risco de morte, o desfecho primário ocorreu em 20,7 % (6/29) do grupo plasma convalescente versus 24,1 % (7/29) do grupo controle (HR, 0,88 [95 % CI, 0,30 – 2,63]; $p$ = 0,83). Sobre o desfecho secundário (mortalidade em 28 dias), não houve diferença significativa (15,7 % *vs.* 24,0 %; OR, 0,65 [IC 95 %, 0,29 – 1,46]; $p$ = 0,30). O tratamento com plasma convalescente foi associado a uma taxa de conversão viral negativa em 72 horas em 87,2 % do grupo plasma convalescente *vs.* 37,5 % do grupo de controle (OR, 11,39 [95 % CI, 3,91 – 33,18]; $p$ < 0,001). Dois pacientes do grupo plasma convalescente apresentaram eventos adversos associados à transfusão como calafrios, erupções cutâneas, cianose e dispneia. A terapia com plasma convalescente associada ao tratamento padrão, em comparação com o tratamento padrão sozinho, não apresentou resultados estatisticamente significantes em relação à melhora clínica em 28 dias para os pacientes estudados. A interpretação é limitada pelo término precoce do estudo, o que pode ter sido insuficiente para detectar uma diferença clinicamente importante.[2]

### QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação do risco de viés da Cochrane, o estudo tem risco de viés moderado a alto. 1) Geração da sequência aleatória: realizou geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés). 2) Ocultação de alocação: não há menção sobre como ocorreu a ocultação de alocação (risco de viés incerto). 3) Cegamento de participantes e profissionais: autores mencionam que o estudo foi aberto para os participantes e para os profissionais (alto risco de viés). 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: não há menção sobre cegamento de avaliadores de desfechos (risco de viés incerto). 5) Desfechos incompletos: houve perda de dados dos desfechos (alto risco de viés). 6) Relato de desfecho seletivo: os desfechos previstos no protocolo foram relatados no estudo (baixo risco de viés). 7) Outras fontes de viés: o estudo aparenta outras fontes de viés como tamanho amostral pequeno, encerramento precoce do estudo por problemas no recrutamento; tempo entre a randomização e o início dos sintomas, pois outros tratamentos podem ter sido utilizados; curto tempo de acompanhamento e, por fim, o tratamento padrão não foi o mesmo para todos os centros, pois dependia do protocolo adotado por cada um deles.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

# ANTIVIRAIS

COORTE \ *CHINA*

Nesta coorte retrospectiva, 129 pacientes com COVID-19 foram divididos em dois grupos: tratamento antiviral precoce ($n$ = 66) e tratamento antiviral tardio ($n$ = 63). A mediana de idade dos pacientes foi de 64 anos (IQR 56,00 – 69,00), variando de 20 a 93 anos e havia mais mulheres (56,59 %) do que homens (43,41 %). Exceto pelo tempo desde o início da doença até a internação [tratamento precoce 11,5 (7 – 16) e tratamento tardio 16 (11 – 22), $p$ = 0,00], não houve diferença significativa em idade, sexo, histórico de exposição, comorbidades, sinais e sintomas entre os dois grupos. Os principais medicamentos antivirais incluíram arbidol (97,67 %), interferon (24,03 %), ribavirina (13,95 %) e oseltamivir (8,53 %). Os pacientes com tratamento antiviral precoce tiveram um tempo de eliminação viral menor do que os pacientes com tratamento tardio (22 [IQR, 17 – 29,75] *vs.* 29 [IQR 23-36], respectivamente). Para identificar a duração ideal para tratamento antiviral, os pacientes foram divididos em 6 grupos por duração: 0 – 7 dias, 8 – 14 dias, 15 – 21 dia, 22 – 28 dias, 29 – 35 dias, 36 – 42 dias. No grupo 0 – 7 dias, o tempo de eliminação do vírus foi significativamente reduzido em comparação com os outros grupos ($p$ = 0,01). Nos demais grupos, o tempo de eliminação viral aumentou gradualmente de acordo com o tempo. Os autores concluem que a medicação precoce com medicamentos antivirais (não superior a 6 dias) e curta duração dos tratamentos antivirais (não mais de 7 dias) podem reduzir efetivamente o tempo de eliminação viral e melhorar o prognóstico do paciente.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. A heterogeneidade dos tratamentos antivirais e de outras terapias recebidas pelos pacientes podem ter influenciado os desfechos encontrados pelos autores.

# LOPINAVIR/RITONAVIR COMBINADO OU NÃO COM INTERFERON

ESTUDO TRANSVERSAL \ *CHINA*

Neste estudo observacional retrospectivo os autores avaliaram a duração da presença de RNA viral em duas coortes de pacientes: aqueles com duração prolongada (≥ 21 dias) e aqueles com redução a curto prazo (< 21 dias) do RNA viral. Entre 181 pacientes avaliados, a idade média foi de 44,3 ± 13,2 anos e 55,2 % eram do sexo masculino. A duração média do RNA viral desde o início da doença foi de 18,0 dias (IQR 15.0 – 24.0). A presença de RNA viral prolongada foi associada a internações hospitalares mais longas (p < 0,001) e custos médicos mais altos ($p$ < 0,001). A severidade do COVID-19 não teve relação com presença prolongada de RNA viral. O tempo médio desde o início até o início do tratamento antiviral foi de 5,0 dias (IQR 3.0 – 7.0). O tratamento antiviral tardio (HR 0,976 [IC 95 %, 0,962 – 0,990]) e a terapia combinada lopinavir/ritonavir + IFN-α como tratamento antiviral inicial (HR 1,694 [IC 95 %, 1,162 – 2,339]) foram fatores independentes associados ao prolongamento da detecção de RNA de SARS-CoV-2. Os autores concluem que o início precoce da terapia combinada lopinavir/ritonavir + IFN-α pode ajudar a diminuir a duração do derramamento de SARS-CoV-2.[4]



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* 5/8 critérios foram contemplados. Além das limitações inerentes a estudos observacionais, os próprios autores mencionam o reduzido tamanho amostral. Para atestar a eficácia do tratamento proposto na redução da detecção de RNA viral de SARS-CoV-2,ainda é necessário aguardar resultados de ensaios clínicos randomizados.

## REMDESIVIR E TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *GRÉCIA*

Os autores relatam os casos de dois pacientes positivos para SARS-CoV-2, com 59 (Paciente 1) e 49 anos (Paciente 2). Ambos tinham histórico de dislipidemia, e se apresentaram no hospital com febre e dispneia no 5º dia de sintomas. Eles haviam recebido hidroxicloroquina e azitromicina por 4 dias antes, sem resposta. Na apresentação, tinham sinais de infecção do trato respiratório inferior e saturação de oxigênio de 94 e 93 %, respectivamente. No terceiro dia de internação, o quadro clínico deteriorou, com febre alta e insuficiência respiratória. Com o aumento dos marcadores inflamatórios, administrou-se tocilizumabe em ambos. O paciente 2 também recebeu uso compassivo de remdesivir. Nas próximas 24 horas após o tocilizumabe, houve queda nas concentrações de proteína C reativa em ambos. No entanto, precisaram de tratamento de suporte. Então, o paciente 1 mostrou sinais de síndrome hemofagocítica contínua (HLH) (HScore: 193, ausência de atividade das células NK), ao contrário do paciente 2 (HScore: 63, atividade das células NK aumentada). No quinto dia após a administração, os pacientes apresentaram melhora significativa e foram transferidos para a enfermaria, onde continuaram um curso descomplicado até a alta. Os autores discutem que casos graves de COVID-19 desenvolvem um padrão de desregulação imunológica, associado à produção sustentada de citocinas e hiperinflamação. No entanto, a fonte primária e a cinética da tempestade de citocinas ainda são desconhecidas. Por um lado, há uma apresentação defeituosa do antígeno dirigida pela IL-6 e, por outro, uma síndrome do tipo HLH mediada pela IL-1β. O momento exato desses processos precisa ser determinado, enquanto a progressão simultânea das síndromes é semelhante à sepse bacteriana. Parece que o bloqueio da IL-6 por tocilizumabe resgata parcialmente a desregulação imunológica. No entanto, o paciente 1 foi levado a HLH. É possível que, mesmo que a resposta hiperinflamatória seja dirigida principalmente pela IL-6, seu bloqueio possa deixar outras vias intactas, empurrando a resposta para a outra extremidade, e causando a HLH. Os autores argumentam que o remdesivir pode atenuar a resposta inflamatória, dificultando a replicação viral, impedindo a liberação de mediadores inflamatórios desde o início. Ademais, destacam que o ensaio clínico em andamento REMDACTA pode elucidar a combinação de remdesivir e tocilizumabe. O gerenciamento da hiperinflamação com imunomodulação é importante, mas o controle da fonte, com terapia antiviral adequada e oportuna, permanece crítico.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 4 de 8 critérios foram atendidos. A características demográficas dos pacientes não foram descritas. Ademais, a evolução dos pacientes se confundiu. As condições clínicas após a intervenção foram pouco detalhadas. Eventos adversos não foram abordados. Ao final, os autores fazem uma boa discussão para embasar seus achados. No entanto, a descrição dos pacientes precisaria ser aprofundada. Por fim, o relato de casos está dentro de uma carta ao editor.

# PLASMA CONVALESCENTE E REMDESIVIR

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste relato de caso, os autores descrevem a experiência da terapia com plasma convalescente e remdesivir (RDV) no tratamento de uma paciente de 35 anos, grávida (22 semanas) e com COVID-19 grave. A paciente, diabética (tipo 2), asmática e obesa (grau III), inicialmente apresentou febre, tosse e mialgias. Foi tratada no ambulatório por quatro dias, até retornar à emergência devido ao desenvolvimento de dispneia e hipóxia. Na admissão, a radiografia de tórax mostrou consolidação bilateral extensa, consistente com pneumonia por COVID-19 e síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Após admissão, a paciente foi internada em UTI, com saturação de oxigênio de 86 %, tendo que ser mantida sob ventilação não invasiva de alto fluxo. Recebeu transfusão de plasma convalescente, rocefina (2 g/dia, via IV) e azitromicina (500 mg, via IV), devido a possível pneumonia bacteriana. Hidroxicloroquina (HCQ) (400 m 2x/dia) foi iniciada no dia da admissão, seguida de 400 mg/dia, durante três dias. Devido ao aumento do risco de tromboembolismo, a paciente recebeu dose terapêutica de heparina de baixo peso molecular. Dois dias após admissão, a paciente foi intubada; houve tentativa de ventilação pronada no 4º dia, e descontinuada em seguida, devido a um episódio de torsades de pointes. Dado o surgimento de arritmia cardíaca, a HCQ foi descontinuada. Inicialmente evitado na admissão, foi tomada a decisão de administrar corticoides à paciente (hidrocortisona, 50 mg, IV, 3x/dia, com diminuição da dose ao longo de 5 dias), devido à rápida progressão da COVID-19 a um estado crítico. O RDV foi iniciado no 5º dia após admissão, com uma dose inicial de 200 mg IV, seguidos de 100 mg/dia, por mais nove dias. Foi observado leve aumento de AST e ALT no 8º dia. A paciente foi extubada no 10º dia e parou de receber suporte de oxigênio no 11º dia. Houve normalização dos valores de transaminases hepáticas (ALT e AST). Não foi observada disfunção renal durante a internação, nem ocorreram mais episódios de arritmia cardíaca. No 14º dia, apresentava leve falta de ar e sintomas vitais estáveis, sendo elegível para receber alta hospitalar, às 24 semanas e 2 dias de gestação. Os autores informam que esses resultados estão alinhados com outros relatos de casos de uso compassivo do RDV, que, embora limitados em potência e não controlados, mostraram que o início da terapia com RDV pode reduzir o tempo para extubação, aumentar a taxa de extubação, e diminuir a mortalidade em pacientes com COVID-19 sob ventilação mecânica ou oxigenoterapia extracorpórea. Alertam, por fim, que ensaios clínicos randomizados estão em andamento, e são necessários para determinar a eficácia do RDV no tratamento de pacientes infectados por SARS-CoV-2 gravemente enfermos.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06/08 critérios foram atendidos. As características demográficas da paciente não foram claramente descritas no artigo. A intervenção com o plasma convalescente e com heparina foi descrita de forma superficial. Não há descrição do tratamento ambulatorial recebido durante os 4 dias antes da admissão da paciente.

# FAVIPIRAVIR, PLASMA CONVALESCENTE, TOCILIZUMABE

## RELATO DE CASO \ *TURQUIA*

Neste relato de caso, os autores relatam a experiência com a combinação de plasma convalescente e fármaco anticitocina em um paciente com COVID-19 e outras comorbidades. Homem de 55 anos, com história de síndrome mielodisplásica, tuberculose sistêmica e doença renal associada, foi internado em hospital local com queixas de febre alta e tosse persistente há três dias. Ao exame físico, apresentou febre, taquicardia, taquipneia e saturação de oxigênio de 95 %, e a tomografia de tórax revelou múltiplas opacidades bilaterais em vidro fosco, indicando pneumonia por COVID-19. Devido ao prolongamento do intervalo QTc mostrado pelo eletrocardiograma, não foi possível administrar hidroxicloroquina/azitromicina, então foi prescrito o antiviral favipiravir. O regime de tratamento para tuberculose, iniciado um mês antes da internação, foi mantido (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol). No segundo dia de tratamento, foi adicionado meropenem ao esquema terapêutico por suspeita de infecção bacteriana. No quinto dia do início dos sintomas, o paciente apresentou piora dos parâmetros clínicos (dispneia, taquipneia, febre). Portanto, foram transfundidos 200 mL de plasma convalescente, não ocorrendo reação adversa. No período de acompanhamento, a dispneia, taquipneia e febre pioraram e houve queda na saturação de oxigênio (90 %). Devido ao agravamento do quadro clínico, o paciente foi transferido para a unidade de terapia intensiva e mais 200 mL de plasma convalescente, obtidos do mesmo doador, foram novamente transfundidos. Como os parâmetros de PCR, dímero D e ferritina permaneceram altos, a contagem de linfócitos diminuiu e a febre era persistente, suspeitou-se de síndrome de ativação macrofágica (SAM). A concentração de IL-6 também era alta. Desse modo, no quarto dia do tratamento antiviral, foi administrado uma dose única de 400 mg de tocilizumabe para controlar a SAM. Como o paciente já estava em tratamento efetivo para tuberculose há mais de um mês, a administração de tocilizumabe foi considerada segura nesta situação. Nos dias seguintes, houve melhora significativa no estado geral, nos parâmetros clínicos e laboratoriais. O tratamento com favipiravir foi encerrado no sétimo dia. Após mais dois dias de acompanhamento, ele recebeu alta hospitalar com recuperação total da COVID-19. Os autores fizeram uma abordagem terapêutica combinada e resultados foram positivos, porém essas associações precisam ser confirmadas por estudos controlados.[7]

**QUALIDADE METODOLÓGICA**

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 4/8 critérios foram contemplados. O artigo não traz características demográficas mais detalhadas, somente idade e gênero. Não apresentou o regime de tratamento para o favipiravir como dose e posologia, e não menciona a ocorrência de eventos adversos para esta medicação ou mesmo para o tocilizumabe, administrado posteriormente. Os próprios autores sugerem que uma abordagem terapêutica combinada para tratamento de COVID-19 precisa ser confirmada por estudos controlados.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

# GLICOCORTICOIDES

## RELATO DE CASO \ CHINA

Neste relato de caso uma mulher de 61 anos foi internada com sintomas da COVID-19 e parâmetros inflamatórios sanguíneos aumentados. Foi então diagnosticada por PCR e iniciado tratamento com comprimidos de lopinavir e ritonavir (dois comprimidos duas vezes ao dia), comprimidos de arbidol (dois comprimidos três vezes ao dia), inalação com interferon α, injeção de Xuebijing (100 mL duas vezes ao dia).Também foram administrados comprimidos combinados de *Clostridium butyricum* e *Enterococcus* (dois comprimidos três vezes ao dia), vitamina C (dois comprimidos três vezes ao dia) e suporte respiratório. Com a piora da condição clínica, foram administradas injeção intravenosa de metilprednisolona (60 mg/d) e injeção subcutânea de timalfasina (1,6 mg) uma vez ao dia. No oitavo dia de internação, ela desenvolveu dispneia e angústia torácica e foi iniciada moxifloxacina e injeção intravenosa de metilprednisolona (40 mg), além de suporte respiratório. A dosagem de metilprednisolona foi reduzida a cada 2-3 dias até a retirada. A paciente foi recuperando progressivamente e no dia 19 de internação a PCR para o SARS-CoV-2 foi negativa. No 20º dia os medicamentos antivirais e antibióticos foram interrompidos, e ela foi tratada apenas com timalfasina e medicamentos da medicina tradicional chinesa até a alta. Os autores concluem que o tratamento com glicocorticoides e ventilação não invasiva pode melhorar significativamente os sintomas clínicos em pacientes críticos de COVID-19.[8]

**QUALIDADE METODOLÓGICA**

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 7/8 critérios foram contemplados. Os autores não mencionam efeitos adversos não previstos. Vale ressaltar que relatos de caso não oferecem evidências robustas para a tomada de decisão.

# PLASMA CONVALESCENTE

## ESTUDO DE VIABILIDADE \ CHINA

Os autores verificam a viabilidade de um programa piloto de coleta de plasma convalescente para a COVID-19 (PCC). Essa terapia foi incluída como opção de tratamento nos protocolos terapêuticos da COVID-19 na China e é recomendada que seja realizada com controle de qualidade. Os participantes foram recrutados pela mídia. O alvo primário de recrutamento foi formado por pacientes que se recuperaram da COVID-19 e receberam alta hospitalar há mais de duas semanas, e com as seguintes características no momento da alta: temperatura corporal normal por mais de 7 dias, melhora significativa dos sintomas, achados nas imagens pulmonares que configurem melhora significativa da inflamação, dois resultados consecutivos negativos para SARS-CoV-2 realizada por PCR a partir de amostras nasofaríngeas. Além disso, os participantes recrutados não poderiam manifestar nenhum sintoma da COVID-19 antes da doação. Nos pacientes elegíveis foram realizados testes laboratoriais para mensurar a alanina aminotransferase (ALT), HBsAg e a Hemoglobina Hb. Todas as amostras doadas de pacientes elegíveis foram testadas para VHC (hepatite C), VHB (hepatite B), HIV e para sífilis, com todos os resultados negativos. Em seguida, essas amostras foram testadas para SARS-CoV-2 e tituladas para a



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

mensuração de anticorpos IgG (S-RBD-específico). As amostras positivas para a presença de IgG foram as que resultaram uma titulação entre 1:160 e 1:1280. Dos 81 participantes selecionados para a doação de PCC, 17 (21 %) não atenderam aos critérios de elegibilidade (dois tinham hipertensão e 15 tinham valores de ALT anormais). Sessenta e quatro participantes atenderam aos critérios de elegibilidade. Havia 18 doadores do sexo feminino e 46 do sexo masculino. O tempo médio entre a coleta de PCC e o início dos sintomas foi de 49,1 dias. O tempo médio entre a coleta de PCC e a alta hospitalar foi de 38,7 dias. O volume médio de PCC coletado foi de 327,7 ml. Entre os 64 PCCs s analisados quanto a presença de anticorpos IgG, somente um apresentou título de 1:160. Nos outros a titulação foi maior ou igual a 1:320. Do ponto de vista de segurança, não foi observada nenhuma positividade para HCV, HBV e HIV, bem como para o SARS-CoV-2. As amostras atenderam ao padrão de controle de qualidade, pois todas estavam com a titulação de IgG maior ou igual a 1:160. Os autores concluem que a viabilidade do programa piloto da coleta de PCC atingiu o objetivo deste proposto, embora estudos clínicos robustos devem avaliar a eficácia e segurança da terapêutica de plasma convalescente na COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas disponíveis para avaliação da qualidade metodológica de estudos de viabilidade de projeto piloto. Estes são importantes para garantir a uniformidade e padronização na execução do projeto. Os autores conduziram o estudo seguindo as normas dos protocolos da China e, embora existam algumas limitações como o pequeno número de participantes recrutados, obtiveram os resultados almejados de viabilidade. Este estudo não avalia a eficácia e segurança da terapêutica de plasma convalescente e sim uma parte do processo do uso dessa terapêutica.

## IVERMECTINA

### REVISÃO NARRATIVA \ *PERU*

A ivermectina é um antiparasitário que mostrou efeito positivo *in vitro* sobre a replicação viral do SARS-CoV-2 e, assim, foi vista como potencial tratamento para a COVID-19. Na falta de estudos clínicos, a ivermectina não pode ser recomendada no tratamento da COVID-19. Como a hipótese de uso clínico da ivermectina foi levantada, os autores realizam uma busca de estudos sobre o uso da ivermectina nesta doença. Foram realizadas busca de revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Identificou-se dois artigos de farmacocinética, um estudo observacional e sete ensaios clínicos com o uso de ivermectina na COVID-19 e dois comunicados do FDA. Como resultados, foi descrito um estudo observacional multicêntrico com 1408 pacientes, com dose de ivermectina de 159 microgramas/kg. Na avaliação das comorbidades basais, o grupo que usou ivermectina apresentou 12,9 % dos pacientes com doenças coronarianas versus 9,4 % no grupo que não usou, $p$ = 0,034. Dos pacientes que receberam ivermectina, 9,7 % fizeram uso de ventilação mecânica versus 3,1 % no grupo que não recebeu ivermectina, com diferença significativa ($p$ < 0,001). A mortalidade global foi menor nos pacientes que receberam ivermectina (1,4 % versus 8,5 %), HR:0,2, IC95 %: 0,11 – 0,37 ($p$ < 0,0001). Na análise deste estudo, são apontadas limitações como viés de seleção e de informação, portanto os resultados devem ser analisados com cautela. Os resultados

apontados não são claros e apresentam inconsistências, principalmente sobre o desfecho de uso de ventilação mecânica em que há fatores de confusão. Além disso, o estudo não foi revisado por pares. Nos comunicados do FDA, são expressas preocupações sobre a automedicação da ivermectina e um alerta para o uso somente sob prescrição médica. O uso desse medicamento pela população para COVID-19 com formulações indicadas para animais,pode a colocar em risco. Na presença de limitadas evidências, os autores mantém a conclusão da versão prévia desse estudo de que tais evidências não suportam uma recomendação a favor do uso de ivermectina em pacientes com a COVID-19. Portanto, a ivermectina deve ser utilizada somente no âmbito dos ensaios clínicos.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas disponíveis para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Os autores,a partir de um estudo prévio de mapeamento sobre do uso de ivermectina na COVID-19, trazem uma nova abordagem sobre os resultados clínicos disponíveis nessa doença, de forma bem conduzida. Descrevem as estratégias de busca e as bases de dados onde foi realizada a busca de suas referências. Sobre os estudos selecionados, descrevem as principais limitações que inviabilizam os seus dados, bem como comunicados do FDA que ratificam, até o momento, a não recomendação da ivermectina para COVID-19.

## TOCILIZUMABE

ARTIGO DE OPINIÃO \ *CHINA*

A apresentação clínica mais comum da infecção por SARS-CoV-2 é febre, fadiga e tosse seca. No entanto, alguns pacientes podem desenvolver a forma grave da COVID-19, na qual síndromes respiratórias têm sido a principal causa de morte por esta infecção. O desconforto respiratório é causado por uma tempestade de citocinas, com concentrações marcadamente mais altas de citocinas pró-inflamatórias, como interferons, fator de necrose tumoral, interleucinas e quimiocinas. Alguns autores acreditam que a IL-6 está associada a tempestade de citocinas e sugerem o controle dessa interleucina para tratar os pacientes graves de COVID-19. Tocilizumabe, um bloqueador de IL6, tem sido utilizado no tratamento da COVID-19. Apesar de ensaios frequentes com essa terapia, os dados disponíveis não são suficientes para garantir sua segurança e eficácia no tratamento da COVID-19.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion*, 5 de 6 critérios foram atendidos. Apesar da conclusão dos autores, que mais estudos são necessários para definir o papel dessa terapia no tratamento da COVID-19, a opinião deles não foi baseada nos estudos mais robustos sobre este medicamento.

# REFERÊNCIAS


1. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, *et al.* **A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19**. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jun 3; Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638
2. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, *et al.* **Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial**. JAMA. 2020. Disponível em: doi:10.1001/jama.2020.10044
3. Yu T, Tian C, Chu S, Zhou H, Zhang Z, Luo S, Hu D, Fan H. **COVID-19 patients benefit from early antiviral treatment: a comparative, retrospective study**. Journal os medical virology (2020) Doi: https://doi.org/10.1002/jmv.26129
4. Zuo Y, Liu Y, Zhong Q, Zhang K, Xu Y, Wang Z. **Lopinavir/ritonavir and interferon combination therapy may help shorten the duration of viral shedding in patients with COVID-19: a retrospective study in two designated hospitals in Anhui, China**. J Med Virol. 2020 Jun 3. doi: 10.1002/jmv.26127. Online ahead of print.
5. Akinosoglou K, Velissaris D, Ziazias D, Davoulos C, Tousis A, Tsiotsios K, *et al.* **Remdesivir and Tocilizumab: Mix or Match**. J Med Virol [Internet]. 2020 Jun 3;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1002/jmv.26117
6. Anderson J, Schauer J, Bryant S, Graves CR. **The use of convalescent plasma therapy and remdesivir in the successful management of a critically ill obstetric patient with novel coronavirus 2019 infection: A case report**. Case Reports in Women's Health 27 (2020). https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00221
7. Çınar OE, Sayınalp B, Karakulak A, Karataş AA, Velet M, İnkaya AÇ, *et al.* **Convalescent (immune) plasma treatment in a myelodysplastic COVID-19 patient with disseminated tuberculosis**. Transfusion and Apheresis Science. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102821.
8. Zhu J, Zhou W, Zhou M, Liu Y, Yang J, Li H, Zhao X. **Clinical characteristics and therapeutic procedure for a critical case of novel coronavirus pneumonia treated with glucocorticoids and non-invasive ventilator treatment**. Rev Soc Bras Med Trop. 2020;53:e20200227. doi: 10.1590/0037-8682-0227-2020. Epub 2020 Jun 1.
9. Li L, Wang J, Ren M, Zhao L, Xie S, Xie J, *et al.* **Feasibility of a Pilot Program for COVID-19 Convalescent Plasma Collection in Wuhan, China**. DOI: 10.1111/trf.15921
10. Ivermectina USODE, El P, Covid – ACON. **Instituto De Evaluacion De Tecnologias En Salud E Investigación Reporte Breve No 17**. Version 2. 2020. Acesso em 04 de junho de 2020: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/RB17_v02_vermectina.pdf
11. Zhang Y, Zhong Y, Pan L, Dong J. **Treat 2019 novel coronavirus (COVID-19) with IL-6 inhibitor: Are we already that far? Drug Discoveries & Therapeutics**. 2020; 14(2):100-102. Doi: 10.5582/ddt.2020.0300
12. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 1: página 1-página 50

## ESTRATÉGIA DE BUSCA:

## CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (5 de junho de 2020)**. 2020.

**Apêndice 1:** Protocolos de ensaios clínicos registrados em 02/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

| Nº | Nº DE REGISTRO/PAÍS | CLASSE TERAPÊUTICA | INTERVENÇÃO (GRUPOS) | CONTROLE | STATUS | DATA DE REGISTRO | FINANCIAMENTO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | NCT04414241/ Peru | Antimalárico | Hidroxicloroquina como profilaxia | Outras medidas de proteção | Ainda não recrutando | 03/06/2020 | Universidad Peruana Cayetano Heredia |
| 2 | NCT04416334/ Espanha | Antigotoso | Colchicina e tratamento sintomático | Tratamento sintomático | Ainda não recrutando | 04/06/2020 | Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla; Gerencia de atención primaria área 1; Gerencia de atención primaria área 2; Gerencia Atencion Primaria Area 3; Gerencia de atención primaria área 4 |
| 3 | NCT04415086/ Brasil | Imunoterapia | Plasma convalescente em 200 e 400ml | Tratamento padrão | Ainda não recrutando | 03/06/2020 | University of Sao Paulo General Hospital; Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações; Faculty of Medicine of Ribeirão Preto (FMRP-USP); Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina Universidade Estadual de Campinas; Hospital Sirio-Libanes; Hospital Israelita Albert Einstein |
| 4 | NCT04414098/ País não declarado | Antineoplásico | INC424 / Ruxolitinib | Sem comparador | Ainda não recrutando | 03/06/2020 | Marcelo Iastrebner; Novartis; Clinica Zabala |
| 5 | NCT04417335/ Holanda | Vacina | Vacina BCG | Placebo | Ativo, não recrutando | 04/06/2020 | Radboud University |
| 6 | NCT04415151/ EUA | Produto biológico | Tofacitinibe | Placebo | Ainda não recrutando | 03/06/2020 | Yale University |

**Apêndice 1:** Protocolos de ensaios clínicos registrados em 02/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

| Nº | Nº DE REGISTRO/PAÍS | CLASSE TERAPÊUTICA | INTERVENÇÃO (GRUPOS) | CONTROLE | STATUS | DATA DE REGISTRO | FINANCIAMENTO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 | NCT04416048/ Alemanha | Antitrommbótico | Rivaroxabana | Tratamento padrão | Ainda não recrutando | 04/06/2020 | Charite University, Berlin, Germany; Deutsches Zentrum fVºr Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK); Bayer |
| 8 | NCT04417257/ Canadá | Imunomodulador | LAU-7b | Placebo | Ainda não recrutando | 04/06/2020 | Laurent Pharmaceuticals Inc. |
| 9 | NCT04413838/ França | Antineoplásico | NIVOLUMAB | Tratamento padrão | Ainda não recrutando | 03/06/2020 | Hospices Civils de Lyon |
| 10 | NCT04414124/ EUA | Probiótico | KB109 + auto cuidado | Auto cuidado | Recrutando | 03/06/2020 | Kaleido Biosciences |
| 11 | NCT04416139/ México | Terapia celular | Células-tronco mesenquimais | Controle histórico | Recrutando | 04/06/2020 | Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran |
| 12 | NCT04415060/ Canadá | Anestésico | Produto inalante de isoflurano; Produto inalante de sevoflurano | Tratamento padrão | Ainda não recrutando | 03/06/2020 | Sunnybrook Health Sciences Centre |
| 13 | NCT04414267/ Grécia | Vacina | Vacina BCG | Placebo | Recrutando | 03/06/2020 | Hellenic Institute for the Study of Sepsis; Radboud University |
| 14 | NCT04414631/ Suíça | Produto biológico | Conestat alfa | Tratamento padrão | Ainda não recrutando | 03/06/2020 | University Hospital, Basel, Switzerland; Pharming Technologies B.V. |
| 15 | NCT04415073/ EUA | Imunomodulador | Axatilimab (SNDX-6352) | Placebo | Recrutando | 03/06/2020 | Syndax Pharmaceuticals |
| 16 | NCT04416399/ Reino Unido | Glicocorticóide | Ciclesonida | Budesonida | Ainda não recrutando | 04/06/2020 | University of Oxford |
| 17 | NCT04414618/ País não declarado | Antineoplásico | Opaganib | Placebo | Ainda não recrutando | 03/06/2020 | RedHill Biopharma Limited |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 1 | 22/03/2020 | Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19 | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |
| 2 | 23/03/2020 | Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado. | Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE |
| 3 | 25/03/2020 | Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado | Associação Beneficente Síria |
| 4 | 26/03/2020 | Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity | Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – |
| 5 | 01/04/2020 | Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia | Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza |
| 6 | 01/04/2020 | Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| 7 | 03/04/2020 | Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide | Associação Beneficente Síria |
| 8 | 03/04/2020 | Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19 | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |
| 9 | 03/04/2020 | Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19) | Hospital Brigadeiro UGA V-SP |
| 10 | 04/04/2020 | Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 11 | 04/04/2020 | Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2 | CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em |
| 12 | 04/04/2020 | Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de | Sociedade Benef. Israelita Bras. – |
| 13 | 04/04/2020 | Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19 | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| 14 | 04/04/2020 | Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus | Instituto D'or de Pesquisa e Ensino |
| 15 | 04/04/2020 | Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados | Hospital Alemão Oswaldo Cruz |
| 16 | 05/04/2020 | Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização | Hospital Santa Paula (SP) |
| 17 | 08/04/2020 | Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19 | Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP |
| 18 | 08/04/2020 | Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2 | Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda. |
| 19 | 08/04/2020 | Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo | Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 20 | 08/04/2020 | Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III | Instituição Instituto René Rachou/ |
| 21 | 11/04/2020 | Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19) | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP |
| 22 | 14/04/2020 | Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2 | Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ |
| 23 | 14/04/2020 | Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico | Hospital Vera Cruz S. A. |
| 24 | 14/04/2020 | Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 | Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ |
| 25 | 14/04/2020 | Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2 | Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda. |
| 26 | 16/04/2020 | Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de | Hospital das Clínicas da Faculdade |
| 27 | 17/04/2020 | Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave | Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO |
| 28 | 17/04/2020 | Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2 | Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA. |
| 29 | 17/04/2020 | Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19 | Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 30 | 18/04/2020 | Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo | Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE |
| 31 | 18/04/2020 | Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19 | Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP |
| 32 | 21/04/2020 | Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado | Fundação de Saúde Comunitária de Sinop |
| 33 | 23/04/2020 | HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos | Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB |
| 34 | 23/04/2020 | HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos. | Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA |
| 35 | 25/04/2020 | O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto | Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH |
| 36 | 25/04/2020 | Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção | Hospital Israelita Albert Einstein |
| 37 | 26/04/2020 | Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19 | Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA |
| 38 | 01/05/2020 | Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado | Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP |
| 39 | 03/05/2020 | Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19 | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 40 | 03/05/2020 | A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil. | Universidade Federal do Acre – UFAC |
| 41 | 03/05/2020 | Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe | Fundação Antonio Prudente |
| 42 | 03/05/2020 | O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado | Departamento de Clínica Médica |
| 43 | 05/12/2020 | Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado | União Brasileira De Educação e Assistência |
| 44 | 05/12/2020 | Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2 | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| 45 | 05/12/2020 | Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19 | Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO |
| 46 | 05/12/2020 | A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego | Associação Dr. Bartholomeu Tacchini |
| 47 | 15/05/2020 | O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| 48 | 15/05/2020 | Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010 | Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 49 | 16/05/2020 | Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos. | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |
| 50 | 16/05/2020 | Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |
| 51 | 16/05/2020 | Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19. | Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto |
| 52 | 19/05/2020 | Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19. | Fundação Faculdade Regional de Medicina |
| 53 | 20/05/2020 | Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19. | Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais |
| 54 | 20/05/2020 | Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19 | União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer |
| 55 | 21/05/2020 | Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) | Centro de Ciências Biológicas e da Saúde |
| 56 | 22/05/2020 | Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP |
| 57 | 23/05/2020 | Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos | Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB |
| 58 | 23/05/2020 | Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2 | Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR |
| 59 | 23/05/2020 | Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19 | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 60 | 23/05/2020 | EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 | Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto |
| 61 | 23/05/2020 | Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado | Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ |
| 62 | 24/05/2020 | Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará | Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA |
| 63 | 24/05/2020 | Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19 | Universidade Federal de Pelotas |
| 64 | 25/05/2020 | Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19). | Hospital Vera Cruz S. A. |
| 65 | 25/05/2020 | Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH) | Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais |
| 66 | 25/05/2020 | Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2 | Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP |
| 67 | 25/05/2020 | Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina | Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS |
| 68 | 25/05/2020 | Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19 | Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS |
| 69 | 25/05/2020 | Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave | Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR. |
| 70 | 26/05/2020 | Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 71 | 26/05/2020 | Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19 | Secretaria de Estado da Saúde |
| 72 | 27/05/2020 | Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO | ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA |
| 73 | 29/05/2020 | Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus) | SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN |
| 75 | 30/05/2020 | O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado. | Hospital São Rafael S.A |
| 76 | 30/05/2020 | Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária | Unidade Saúde-Escola |
| 77 | 30/05/2020 | COVID 19 e secreção vaginal | Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM |
| 78 | 31/05/2020 | Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório. | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP |
| 79 | 01/06/2020 | Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19 | Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ |
| 80 | 01/06/2020 | Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19 | Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A. |
| 81 | 03/06/2020 | Plasma de Convalescente para COVID-19 | Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino |
| 82 | 03/06/2020 | Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares. | Hospital da Baleia/ Fundação Benjamin Guimarães |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 83 | 02/06/2020 | Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19 | Associacao Brasileira de Ozonioterapia |
| 84 | 02/06/2020 | Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado | Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino |
| 85 | 02/06/2020 | Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19. | Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto |
| 86 | 02/06/2020 | Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado | Faculdade de Medicina – UFRJ |
| 87 | 02/06/2020 | Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO) | Hospital Universitário |
| 88 | 02/06/2020 | Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2. | Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas |
| 89 | 03/06/2020 | Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante. | Universidade Federal de São Paulo |
| 90 | 04/06/2020 | Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba | Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB |
| 91 | 05/06/2020 | Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2 | Universidade de Passo Fundo |

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972